

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61L 27/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/38741 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Oktober 1997 (23.10.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00736 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. April 1997 (11.04.97)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, NO, PL, RO, RU, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 196 14 421.3 12. April 1996 (12.04.96) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BIOVISION GMBH ENTWICKLUNG, HERSTELLUNG UND VERTRIEB VON BIOMATERIALIEN IN ILMENAU [DE/DE]; Am Vogelherd 52, D-98693 Ilmenau (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REIF, Dieter [DE/DE]; Würzburger Strasse 24, D-98529 Suhl (DE). LEUNER, Barbara [DE/DE]; Goethestrasse 7, D-98693 Ilmenau (DE). GÜNTNER, Olaf [DE/DE]; Bergrat-Mahr-Strasse 16, D-98693 Ilmenau (DE). (74) Anwalt: LIEDTKE, Klaus; Bahnhofstrasse 61, D-98716 Geraberg (DE).			
(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING A BIODEGRADABLE BONE REPLACEMENT AND IMPLANT MATERIAL, AS WELL AS BIODEGRADABLE BONE REPLACEMENT AND IMPLANT MATERIAL			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES BIODEGRADIERBAREN KNOCHENERSATZ- UND IMPLANTATWERKSTOFFES SOWIE BIODEGRADIERBARER KNOCHENERSATZ- UND IMPLANTATWERKSTOFF			
(57) Abstract			
<p>A process is disclosed for producing a biodegradable bone replacement and implant material, as well as a material based on a composite material which consists of a pH-neutral salt mixture of alkaline and alkaline earth salts, and/or of alkaline earth salts of one or several polybasic inorganic acids, such as phosphoric acid, carbonic acid, silicic acid and sulphuric acid as biodegradable inorganic component and a representative from the group of the <i>in vivo</i> degradable biopolymers as biodegradable organic component. The quantitative proportion of the composite components varies in a range from 5 to 99 % by mass for the biodegradable organic component and 1 to 95 % by mass for the biodegradable inorganic component. Formed bodies made of the biodegradable bone replacement and implant material are produced by injection moulding, extrusion, sintering and hot-pressing. The geometric shape and dimensions of the formed bodies may be modified by a machining or non-cutting thermal forming process.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes sowie einen Werkstoff auf der Grundlage eines Kompositmaterials, bestehend aus einem pH-neutralen Salzgemisch von Alkali-Erdalkali- und/oder Erdalkalisalzen einer oder mehrerer mehrbasiger anorganischer Säuren, wie der Phosphorsäure, Kohlensäure, Kieselsäure und Schwefelsäure als biodegradierbaren anorganischen Bestandteil und einem Vertreter aus der Gruppe der <i>in vivo</i> abbaubaren Biopolymere als biodegradierbaren organischen Bestandteil. Die Mengenverhältnisse der Kompositbestandteile variieren im Bereich von 5 bis 99 Masse-% für den biodegradierbaren organischen Bestandteil und 1 bis 95 Masse-% für den biodegradierbaren anorganischen Bestandteil. Formkörper aus dem biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoff werden durch Spritzgießen, Extrudieren, Sintern und Heißpressen hergestellt. Die Formkörper sind durch spanende Bearbeitung und durch thermisches Umformen in ihrer geometrischen Gestalt und ihren Maßen veränderbar.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Oesterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Leuland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

**V erfahren zur Herstellung eines bi degradierbaren Kn chenersatz- und
Implantatwerkstoffes sowie biodegradierbarer Knochenersatz- und
Implantatwerkstoff**

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes sowie einen biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoff, der zur vorübergehenden Auffüllung von Knochendefekten und als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Formkörpern für biodegradierbare Implantate angewendet werden kann.

Zur Heilung von Knochendefekten und zur Fixierung von Knochenfrakturen haben sich zahlreiche unterschiedliche Behandlungsverfahren bewährt. In den zurückliegenden 10 bis 15 Jahren kann man jedoch sowohl für die 15 Defektauffüllung als auch für die Osteosynthese beobachten, daß für bestimmte Indikationsbereiche zunehmend synthetische biodegradierbare Materialien zum Einsatz kommen. Mit Anwendung dieser Materialien schließt man das Verbleiben von Fremdkörpern im Organismus von vornherein aus bzw. erspart dem Patienten die Belastungen einer Zweitoperation.

20

Speziell für die Behandlung von wenig oder nicht belasteten Knochenfrakturen nach dem Osteosyntheseverfahren werden immer häufiger Nägel, Platten und Schrauben aus biodegradierbaren Polymeren verwendet. Verschiedene Polymergruppen wurden bereits für diese 25 Anwendung vorgeschlagen. Aufgrund der relativen Unbedenklichkeit ihrer Abbauprodukte haben für diesen Bereich die Polylactide, Polyglycolide und deren Copolymeren eine besondere Bedeutung gewonnen. Ihre Zusammensetzung und Herstellung wird u.a. in EP 0 401 844 beschrieben.

30 Biomechanisch erbringen diese Polymerimplante Vorteile dadurch, daß sie anfangs die tragenden Funktion der Knochenfragmente voll übernehmen,

- 2 -

diese aber im Verlauf des Heilungsprozesses schrittweise im Zusammenhang mit ihrer Biodegradation an den Knochen übergeben. Dadurch wird die Gefahr von Inaktivitätsatrophien des Knochens gemindert.

- 5 Als Nachteil der Anwendung dieser Materialien verbleibt jedoch, daß sie keinerlei Bioaktivität aufweisen und eher das Wachstum von Bindegewebe als das von Knochengewebe begünstigen. Außerdem werden im Implantatlager während der Degradationsphase vor allem bei massiveren Teilen und Materialien mit kurzer Degradationszeit hohe Konzentrationen an sauren Abbau-
10 produkten abgegeben, die zu Gewebereaktionen und/oder Osteolyseerscheinungen in der Umgebung des Implantatlagers führen können.

Zur Verbesserung der Bioaktivität, des Verwachsens des Implantats mit dem Knochengewebe bzw. zur Förderung des Einwachsens von Knochengewebe
15 in poröse Implantatformkörper wurden bereits verschiedene Mischungen von biodegradierbaren Polymeren und Biokeramiken vorgeschlagen.

So werden beispielsweise biodegradierbare und teilweise biodegradierbare Komposite in der DE 41 20 325 beschrieben. Die Materialien weisen eine offenporige Struktur auf und sind durch Anteile an Calciumphosphat-Keramik
20 über 50 Masse-% charakterisiert. Die Keramikpartikel sind zu maximal 50% ihrer Oberfläche mit einem Biopolymer überzogen, um ein gutes Einwachsen des Knochens zu ermöglichen. Gleichzeitig bildet das Biopolymer die Kittsubstanz für die Calciumphosphat-Keramik. Als anorganische Kompositbestandteile werden bevorzugt verschiedene Knochenkeramiken und als Biopolymere u.a. Polylactide und Polyglycolide vorgeschlagen. Die Kompositbestandteile
25 werden mittels Mikrowellenstrahlung erhitzt und versintert oder nach Erweichung durch mechanischen Druck verformt.

30 Ein weiteres biodegradierbares Kompositmaterial wird in der DE 27 42 128 zum Schutz beansprucht. Das Material besteht aus synthetischem, biologisch

- 3 -

verträglichem und biodegradierbarem Polymer mit einem E-Modul ähnlich dem des Knochens und einem anorganischen Füllstoff, der in der Lage ist, die Resorption des Polymers zugunsten neuzubildenden Knochengewebes zu stimulieren. Der anorganische Füllstoff besteht aus Calciumphosphat, speziell TCP, und ist in einer Menge von 0,5 bis 30 Masse-% enthalten.

Die DE 26 20 891 beschreibt Komposite auf der Basis biodegradierbarer Calciumphosphate und biodegradierbarer Polymere. Als Calciumphosphat wird vorzugsweise Tricalciumphosphat verwendet, als Polymere Polylactide und Polyglycolide vorgeschlagen. Die Herstellung der Komposite erfolgt durch Mischen der zerkleinerten Einzelkomponenten und Heißpressen.

Das EP 0 192 068 stellt Komposite aus 25 bis 75 Masse-% ungesinterter Calciumphosphat-Keramik, vorzugsweise Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Calciumpyrophosphat und 25 bis 75 Masse-% biodegradierbarem Polymer unter Schutz. Als Polymerkomponenten kommen u.a. Polyester der Milch- und Glycolsäure zum Einsatz. Als weitere Zusätze können bis zu 30 Masse-% wasserlösliche, porenbildende Materialien enthalten sein. Die Kompositbestandteile werden gemischt und anschließend polymerisiert.

Komposite aus biodegradierbaren oder nicht biodegradierbaren Calciumphosphat-Keramiken, vorzugsweise Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit und Polymeren der Milch- und Glycolsäure werden in der WO 90/01342 beschrieben. Die Polymerkomponente enthält molekulargewichtsregelnde Coreaktanten, um Molmassen im Bereich von 200 bis 10000 g/Mol einzustellen. Dadurch sind die Komposite bei Körpertemperatur knetbar bis fest. Der Keramikanteil liegt im Bereich von 20 bis 65 Masse-% als Granulat und/oder Pulver.

Die in der WO 88/06873 beschriebenen Komposite enthalten als Polymerkomponenten Polyester der Fumarsäure und eines Polyhydroxyalkohols. Als

- 4 -

Calciumphosphat-Keramiken werden Tricalciumphosphat oder Hydroxylapatit vorschlagen. Neben der Calciumphosphat-Keramik enthalten die Komposite weitere biodegradierbare Calciumsalze, wie Calciumsulfat, Calciumcarbonat und Calciumsulfat-Halhydrat.

5

Alle beschriebenen Kompositmaterialien sind für die Anwendung in der Medizintechnik als Implantat- und/oder Knochenersatzmaterialien oder zur Verankerung orthopädischer Implantate im Knochengewebe vorgesehen. Zur Herstellung der Werkstoffe sind unterschiedliche Verfahren beschrieben, 10 denen allen gemeinsam ist, daß sie die Kompositbestandteile keinen hohen thermischen Belastungen unterwerfen. Typisch ist ebenfalls, daß das Spektrum der verwendeten Calciumphosphat-Keramiken auf die bekannten Calcium-Orthophosphate und Hydroxylapatit begrenzt ist. Die Resorptionsgeschwindigkeit der anorganischen Bestandteile wird dadurch auf einen engen Bereich eingegrenzt, bzw. wird die anorganische Komponente gar nicht resorbiert und verbleibt als Fremdkörper im Organismus. Ebenso sind Verfahren 15 hoher Formgebungsgenauigkeit zur Herstellung von Implantaten, wie Spritzgießen, für die im Stand der Technik beschriebenen Materialien nicht vorgesehen, so daß ein Defizit hinsichtlich form- und maßgenauer Kompositimplantate abgeleitet werden muß.

Ein generelles Problem bei der Herstellung von biodegradierbaren Kompositen unter Einsatz von Calciumorthophosphaten und davon abgeleiteten Biomaterialien besteht darin, daß diese bei Anwesenheit von Wasser bzw. Feuchtigkeit einer mehr oder weniger starken Hydrolyse unterliegen. Im Ergebnis 25 dieser Hydrolysereaktion wirken diese Biomaterialien wie starke Basen. Ihre Verwendung als Kompositbestandteil wird durch dieses Verhalten vor allem im Zusammenspiel mit chemisch empfindlichen Biopolymeren eingeschränkt. In bestimmten Kombinationen kann es sogar zu erheblicher chemischer Unverträglichkeit der Kompositbestandteile kommen, die eine Herstellung und Verarbeitung des gewünschten Komposites durch thermische Misch- und Form-

- 5 -

gebungsverfahren unmöglich machen.

Speziell die Herstellung von maß- und formgerechten Formkörpern mittels thermischer Verfahren, z.B. Spritzguß oder Heißpressen unter Verwendung thermisch empfindlicher Polymere, wie Polyester der Milch- und Glycolsäure und deren Copolymeren, kann dadurch regelrecht verhindert werden. Für Calciumphosphat-Keramiken mit erhöhter Resorptionsgeschwindigkeit, wie sie z.B. in der WO 91/07357 beschrieben sind, findet man aufgrund der besonders starken basischen Reaktion einen so schnellen Abbau der Polymerketten, daß Komposite mittels thermischer Verfahren über die Schmelze des Polymers nicht hergestellt werden können.

Gelingt die Herstellung von Kompositformkörpern mittels Spritzgießen, so stellt man häufig fest, daß die mechanischen Eigenschaften der Proben beschränkt sind und bei unverstärkten Kompositen nicht die Festigkeitswerte des reinen Polymers erreicht werden. Man kann annehmen, daß dieser Nachteil auf einen bereits beginnenden Abbau der Polymerketten und eine nicht ausreichende Grenzflächenfestigkeit zwischen anorganischer und organischer Komponente zurückzuführen ist. Als eine Ursache für unzureichende Grenzflächenfestigkeit kommt u.a. partieller Polymerabbau bevorzugt an der Grenzfläche Keramikkorn/Polymermatrix in Betracht, der zur Bildung von Schwachstellen führt und somit die mechanischen Eigenschaften der Komposite reduziert.

25

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und einen Werkstoff der eingangs genannten Art zu schaffen, um das Zusammensetzungsfeld für biodegradierbare Knochenersatz- und Implantatwerkstoffe und die Möglichkeiten zur Herstellung von Formkörpern zu erweitern sowie die mechanischen Festigkeiten biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoffe zu verbessern.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe mit einem Verfahren gelöst, bei dem der biodegradierbare anorganische Bestandteil mindestens in einer Schicht seiner 5 Oberfläche in der Basizität auf einen pH-Wert im Neutralbereich von 7 ± 1 eingestellt, mit dem biodegradierbaren organischen Bestandteil innig vermischt, und anschließend in das Komposit überführt wird. Vorteilhafte Ausgestaltungen dieses Verfahrens sind in den Unteransprüchen 2 bis 7 angegeben.

10

Der erfindungsgemäße biodegradierbare Knochenersatz- und Implantatwerkstoff besteht aus einem Komposit auf der Basis eines biodegradierbaren organischen Polymers und eines biodegradierbaren anorganischen Bestandteils. Der biodegradierbare organische Bestandteil ist ein Vertreter der in vivo 15 abbaubaren Polymere, während der biodegradierbare anorganische Bestandteil aus Partikeln eines wenig bis schwer löslichen, synthetischen, stöchiometrisch und/oder nichtstöchiometrisch zusammengesetzten, amorphen, amorphen-kristallinen und/oder kristallinen Alkali-Erdalkali- und/oder Erdalkali-Salzgemisches einer oder mehrerer mehrbasiger anorganischer Säuren besteht. Die 20 Partikel des Salzgemisches weisen mindestens in einer Oberflächenschicht eine solche chemische Zusammensetzung auf, daß ihre frisch gesättigte wäßrige Lösung einen pH-Wert im Bereich von 7 ± 1 aufweist.

25

Das biodegradierbare organische Polymer ist dabei vorzugsweise ein Polyester aus der Gruppe der Polyglycolide, Polylactide bzw. deren Copomere. Bevorzugt besteht das biodegradierbare organische Polymer aus Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(D,L-lactid), Poly(glycolid) oder davon abgeleiteten Copolymerisaten, wobei der Comonomeranteil bis zu 50 Masse-% beträgt.

30

Als Comonomere in Form copolymerisierbarer cyclischer Ester kommen neben den verschiedenen Lactid-Formen auch Glycolid, Dioxanon, Trimethy-

- 7 -

- lencarbonat oder ein Lacton der β -Hydroxybuttersäure und/oder β -Hydroxyvaleriansäure in Frage. Zur Gewährleistung einer hinreichenden mechanischen Festigkeit für tragende Anwendungen weist das biodegradierbare organische Polymer im gefertigten und sterilisierten Kompositformkörper mindestens eine Molmasse von 100000 g/Mol auf. Weiterhin ist eine spezielle Form des biodegradierbaren organischen Polymers als Polymerblend ausgeführt und stellt eine Mischung sich mechanisch verstärkender, verschieden hochmolekularer Polymere dar.
- Je nach Mengenanteil des biodegradierbaren organischen Bestandteils und Kompositherstellungsverfahren fungiert dieser als Matrix des Komposites oder verkittet die Partikel des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils. Für eine hinreichende mechanische Festigkeit des biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatmaterials ist anzustreben, daß die Partikel des anorganischen Bestandteils möglichst vollständig vom organischen Bestandteil umschlossen sind und eine hohe Grenzflächenfestigkeit erreicht wird.
- Der biodegradierbare anorganische Bestandteil des Komposites besteht aus Partikeln eines Alkali-Erdalkali- und/oder Erdalkali-Salzgemisches der Orthophosphorsäure, Schwefelsäure, Kieselsäure und/oder Kohlensäure. Als Alkalioxide sind vorzugsweise Na_2O und/oder K_2O und als Erdalkalioxide bevorzugt CaO und/oder MgO enthalten. Die Partikel dieses Salzgemisches weisen in ihrer frisch gesättigten wäßrigen Lösung einen pH-Wert im Bereich von 7 ± 1 auf. Dieser Wert verändert sich in einer Zeitspanne von 30 Minuten nach der ersten Messung unmittelbar nach der Herstellung der gesättigten Lösung um nicht mehr als $\pm 0,2$.
- Die Partikel des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils bestehen aus einem ungesinterten Fällungsprodukt, aus einem Sinter- und/oder einem Schmelzprodukt. Ihre Größe variiert mit der angestrebten Zielstellung im Bereich von 1 bis 500 μm . Der biodegradierbare Knochenersatz- und Im-

- 8 -

plantatwerkstoff enthält den biodegradierbaren organischen Bestandteil in einer Menge von 5 bis 99 Masse-% und den biodegradierbaren anorganischen Bestandteil in einer Menge von 1 bis 95 Masse-%.

5

Eine besondere Bedeutung bei der Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe kommt der gezielten Einstellung der Basizität des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils zu. Neben den günstigen physiologischen Auswirkungen auf das Zellwachstum hat die gezielte Einstellung des pH-Wertes im physiologischen Bereich vor allen Dingen vorteilhafte verfahrenstechnische Auswirkungen. Ein biodegradierbarer anorganischer Kompositbestandteil, der beim Aufschlämmen in Wasser einen pH-Wert um 7 erzeugt, führt überraschenderweise zu einem wesentlich geringeren Abbau der Polymerkomponente während einer thermischen Formgebung, als dies z.B. bei Zusatz stark basischer Alkali-Erdalkali- und/oder Erdalkaliphosphate der Fall ist. Mit einem derart "neutralen" biodegradierbaren anorganischen Kompositbestandteil reduzieren sich die Abbaugeschwindigkeiten im Bereich der Arbeitstemperaturen thermischer Formgebungsverfahren so weit, daß sich die Herstellbarkeit von Formkörpern aus den erfindungsgemäßen Knochenersatz- und Implantatwerkstoffen mittels z.B. Spritzguß deutlich verbessert, z.T. sogar die Herstellung erst ermöglicht wird.

Für die Herstellung des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils kommen die bekannten Verfahren der Säure-Basen-Reaktionen zur Salzbildung zur Anwendung. Dabei berechnet man die Mengenverhältnisse der Komponenten so, daß z.B. beim Fällen aus wäßriger Lösung oder beim Sintern geeigneter Verbindungen bzw. bei deren Schmelze das als Reaktionsprodukt gebildete Salzgemisch einen neutralen Charakter aufweist und der pH-Wert seiner frisch gesättigten wäßrigen Lösung o.g. Kriterien entspricht. Im einfachsten Falle erfolgt die Einstellung der Basizität des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils durch Komposition der ermittelten Mengen der

- 9 -

Komponenten des Salzgemisch s und deren homogene Vermischung, Versinterung oder Verschmelzung.

Erfindungsgemäß biodegradierbare anorganische Bestandteile, die über Hochtemperaturreaktionen hergestellt werden, bezeichnet man in der Regel als Keramiken, Gläser oder Glaskeramiken. Ihr Herstellungsverfahren, das auf Festkörperdiffusion oder Einschmelzreaktionen beruht, kann man jedoch auch als Säure-Base-Reaktion oder Salzumsetzung betrachten. Die resultierenden Reaktionsprodukte sind deshalb als wenig oder schwer lösliche Salze bzw. Salzgemische zu klassifizieren, deren chemische Zusammensetzung nicht den stöchiometrischen Gesetzen definierter chemischer Verbindungen entsprechen muß. Solche Materialien werden u.a. in der WO 91/07357 beschrieben.

Sind die basischen und sauren Bestandteile des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils im gewünschten Verhältnis, reagiert das Salzgemisch "neutral" und weist in seiner frisch gesättigten wäßrigen Lösung einen pH-Wert im Bereich des physiologischen Wertes auf. Überwiegen z.B. die basischen Anteile, so besitzt die frisch gesättigte wäßrige Lösung pH-Werte, die im stark alkalischen Bereich liegen. Dabei sind pH-Werte bis 11 durchaus möglich.

Salze oder Salzgemische mit derartig hohen pH-Werten sind als biodegradierbarer anorganischer Bestandteil ungeeignet. Ihre Anwendung wird erfindungsgemäß dadurch möglich, daß man die Partikel des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils vor der Vereinigung mit dem biodegradierbaren organischen Bestandteil einer wenigstens oberflächlichen Auslaugung oder Säureumsetzung unterwirft. Bei dieser Reaktion werden die basischen Bestandteile des Materials neutralisiert und zum Teil ausgelaugt. Die Oberflächenreaktionsschicht dient gleichzeitig als Diffusionsbarriere und verhindert den weiteren Durchtritt der basischen Komponenten aus dem Partikelkern. Die Dicke der Reaktionsschicht wird mindestens so gewählt, daß sich der im

- 10 -

Neutralbereich liegende pH einer frisch gesättigten wäßrigen Lösung innerhalb von 30 Minuten nicht mehr als $\pm 0,2$ verändert. Dies reicht im allgemeinen aus, um eine Verarbeitbarkeit mit der Polymerkomponente zu sichern.

5 Gleichzeitig wurde überraschend gefunden, daß eine derart behandelte Partikelloberfläche mit einer neutralen Reaktionsschicht, die einen pH im physiologischen Bereich sichert, im Vergleich zu unbehandelten biodegradierbaren anorganischen Bestandteilen signifikant höhere mechanische Festigkeiten im Komposit sichert.

10

Formkörper des biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes weisen je nach Herstellungsverfahren eine offenporige Struktur auf oder sind frei von offener und/oder geschlossener Porosität. Zur Erzielung einer offenporigen Struktur enthält die Mischung der Kompositbestandteile bis zu 60 % 15 porenbildende Mittel. Durch diesen Zusatz und die gewählten Sinterbedingungen ist eine offene Porosität im Bereich von 10 bis 50 % einstellbar. Formkörper, die nach dem Heißpreßverfahren oder der Spritzgußtechnologie gefertigt werden, sind dagegen frei von jeglicher Art von Porosität, vorausgesetzt, man arbeitet mit vakuumgetrockneten Ausgangsstoffen.

20

Formkörper des biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes werden nach dem trockenen Mischen der fein zerkleinerten, vakuumgetrockneten organischen und anorganischen Kompositbestandteile nach einem der thermischen Verfahren Sintern, Heißpressen, Extrudieren oder Spritzgießen 25 gefertigt. Das Herstellungsverfahren kann auch aus Kombinationen dieser Verfahren bestehen. Zum Beispiel ist es auch möglich, die Extrusion der Kompositbestandteile zu deren innigen Mischen zu nutzen. Günstige Kornfraktionen der Kompositbestandteile für den Mischvorgang liegen < 500 µm, vorteilhafterweise < 200 µm.

30

- 11 -

Überwiegen in der Mischung der Kompositbestandteile der biodegradierbare anorganische Bestandteil, wird das Gemisch bevorzugt aus Lösungen und/oder Suspensionen durch Eindampfen des Lösungsmittels und/oder durch Ausfällung der gelösten Anteile hergestellt. Dazu löst man den Polymeranteil
5 in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Aceton oder Chloroform auf, suspendiert den keramischen Anteil homogen und fällt das Polymer durch Zugabe einer geeigneten Flüssigkeit, wie Alkohol oder Wasser aus. Während der Fällung umschließt das Polymer die suspendierte Komponente, und es kommt zu einer gemeinsamen Fällung der Kompositbestandteile.

10

Eine vollständige Umhüllung des gesamten Keramikkornes durch das Polymer erhält man beim Verdampfen des Lösungsmittels einer Suspension des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils in einer Lösung des biodegradierbaren organischen Bestandteils. Diese vollständige Umhüllung hat für die
15 Kompositbildung Vorteile hinsichtlich der Grenzflächenfestigkeit zwischen biodegradierbaren anorganischen und organischen Bestandteil, und verbessert die mechanischen Eigenschaften des Komposites. Sie gestattet gleichzeitig niedrigere Arbeitstemperaturen bei der thermischen Formgebung, was wiederum den Polymerabbau reduziert. Ein solcher polymerumhüllter biodegradierbarer anorganischer Bestandteil kann auch nach dem Verfahren des trockenen Mischens der Kompositbestandteile weiterverarbeitet werden. Selbstverständlich ist es auch möglich, diese Umhüllung der Partikel des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils durch den biodegradierbaren organischen Bestandteil durch Zusammenführen der Komponenten in einer Wirbelschicht vorzunehmen.
20
25

Schließlich werden poröse Formkörper des erfindungsgemäßen biodegradierbaren anorganischen Bestandteils erhalten, indem man offenporige Formkörper des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils mit Lösungen des biodegradierbaren organischen Bestandteils tränkt und das Lösungsmittel verdampft. Diese Vorgehensweise führt bei hohen keramischen Anteilen zu einer
30

- 12 -

strukturellen Verfestigung der Formkörper des biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes.

Die Formkörper des biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes erhalten bei Einsatz des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils in Partikelform ihre Endform unmittelbar durch das thermische Formgebungsverfahren, oder ihre Endform wird aus einer Preform durch thermisches Umformen hergestellt. Setzt man den biodegradierbaren anorganischen Bestandteil als offenporigen Sinterformkörper ein, ist die Pre- oder Endform durch diesen vorgegeben. In allen Fällen ist der Formkörper aus dem erfindungsgemäßen biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoff durch spanende Formänderung in seiner geometrischen Gestalt und den Endmaßen noch bearbeitbar.

15

20

25

30

- 13 -

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen erläutert.

Ausführungsbeispiel 1:

5 Calciumcarbonat in wäßriger Suspension und Orthophosphorsäure werden im molaren Mengenverhältnis von 3:2 umgesetzt. Als Reaktionsprodukt entsteht ein Salzgemisch aus Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat. Die frisch gesättigte wäßrige Aufschlämmung zeigt einen pH-Wert von 7,2. Dieser Wert verändert sich über einen Zeitraum von 30 Minuten nicht. Das Fällungs-
10 produkt wirdvakuumgetrocknet und in einer Kornfraktion < 100 µm als biodegradierbarer anorganischer Bestandteil (baB) baB1 für weitere Untersuchungen bereitgestellt.

15 BaB1 wird mit einem zerkleinerten und vakuumgetrockneten Poly(L-Lactid-co-D,L-Lactid) 70:30 in einer Partikelgröße < 250 µm als biodegradierbarer organischer Bestandteil (boB) intensiv vermischt. Die Mengenanteile des baB1 betragen 5, 10, 20 und 30 Masse-%. Die Mischungen werden mittels Spritzguß zu Probestäben der Abmessung (40x5x2)mm³ verspritzt und hinsichtlich ihrer Biegefestigkeit untersucht. Die Formkörper sind gut ausgeformt, von
20 homogener Struktur, dicht und frei von Porosität. Die Biegefestigkeitswerte sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Probe-Nr.	baB1 (Masse-%)	Biegefestigkeit (N/mm ²)
25 1	5	120
2	10	112
3	20	110
4	30	102

- 14 -

Ausführungsbeispiel 2:

- BaB1, wie in Beispiel 1 vorbereitet, wird mit einem zerkleinerten und vakuumgetrockneten Poly(D,L-Lactid-co-Glycolid) 85:15 als boB innig vermischt.
- 5 Die Partikelgröße des boB liegt bei < 500 µm. Der Mengenanteil an baB1 beträgt 20 Masse-%.

Die trockene Mischung wird als Strang extrudiert, < 1 mm zerkleinert und in beheizten Formen zu Zylindern und Folien verpreßt. Die Formkörper weisen
10 eine homogene Verteilung der Komponenten im Komposit auf, sind dicht und porenfrei ausgeformt.

Ausführungsbeispiel 3:

- 15 Phasenreines gesintertes α -Tricalciumphosphat (TCP) wird mit verdünnter Orthophosphorsäure, die auf einen pH-Wert von 2,0 eingestellt ist, in wäßriger Suspension eine Stunde umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird gewaschen, vakuumgetrocknet und in einer Partikelgröße < 100 µm für weitere Untersuchungen als baB2 bereitgestellt. Eine frisch gesättigte wäßrige Lösung von baB2 weist einen pH-Wert von 7,4 auf. Dieser Wert ändert sich innerhalb einer Stunde praktisch nicht.

20 45 Masse-% von baB2 werden mit 55 Masse-% vakuumgetrockneten Poly(D,L-Lactid-co-Glycolid) in einer Partikelgröße von 250 bis 500 µm als boB trocken innig vermischt und kalt zu zylindrischen Preßlingen verpreßt. Die Preßlinge werden bei 160 °C eine Stunde gesintert. Die Komposit-Sinterkörper besitzen eine offene Porosität von 30 %. Ihre Druckfestigkeit liegt bei 14 N/mm². Ein Teil der Komposit-Sinterkörper wird als Preform durch Heißpressen in dichte, weitgehend porenfreie Formkörper überführt und ein anderer Teil durch Drehen, Bohren und Fräsen in ihrer geometrischen Gestalt verändert.

- 15 -

Ausführungsbeispiel 4:

5 50 Masse-% einer Mischung wie in Beispiel 3 beschrieben, werden mit 50 Masse-% Ammoniumcarbonat als porenbildendes Mittel in einer Partikelgröße von 250 bis 500 µm trocken homogen vermischt, ohne dabei die Partikel des Ammoniumcarbonates zu zerkleinern. Das Gemisch wird kalt verpreßt und der Preßling bei 160 °C eine Stunde gesintert. Der Sinterkörper weist eine offene Porosität von 55 % auf und kann sehr gut spanend bearbeitet werden.

10

Ausführungsbeispiel 5:

Zur Herstellung verschiedener weiterer baB über den Schmelzzustand werden drei Glaskeramiken GK3, GK4 und GK5 (s. Tabelle) erschmolzen und 15 der erkaltete Schmelzfluß < 200 µm zerkleinert.

Material	Analytische Zusammensetzung (Masse-%)	pH	pH ₃₀
GK3	26,5 CaO; 7,0 MgO; 7,8 Na ₂ O; 11,4 K ₂ O; 46,8 P ₂ O ₅	11,1	
baB3	26,5 CaO; 7,0 MgO; 7,8 Na ₂ O; 11,4 K ₂ O; 46,8 P ₂ O ₅	7,5	7,7
20 GK4	35,9 CaO; 1,1 MgO; 7,5 Na ₂ O; 10,7 K ₂ O; 43,2 P ₂ O ₅ ; 1,1 SiO ₂	10,9	
baB4	35,9 CaO; 1,1 MgO; 7,5 Na ₂ O; 10,7 K ₂ O; 43,2 P ₂ O ₅ ; 1,1 SiO ₂	7,3	7,4
GK5	30,3 CaO; 2,6 MgO; 9,0 Na ₂ O; 13,5 K ₂ O; 44,4 P ₂ O ₅	10,6	
baB5	30,3 CaO; 2,6 MgO; 9,0 Na ₂ O; 13,5 K ₂ O; 44,4 P ₂ O ₅	7,2	7,2

25 Legende: pH, pH-Wert der frisch gesättigten wäßrigen Lösung bei 37°C; pH₃₀, pH-Wert der gesättigten wäßrigen Lösung nach 30 Minuten Standzeit bei 37 °C

- 16 -

Die zerkleinerten Materialien werden in einer auf pH=2,0 verdünnten Orthophosphorsäure 1 Stunde suspendiert, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und vakuumgetrocknet. Sie werden als baB3, baB4 und baB5 (s. Tabelle) für weitere Untersuchungen bereitgestellt.

5

Ausführungsbeispiel 6:

10 45 Masse-% baB4 werden mit 55 Masse-% Poly(L-Lactid-co-D,L-Lactid) 70:30 als boB innig vermischt, zu zylindrischen Preslingen geformt, die bei 150 °C 1,5 Stunden gesintert werden. Die zylindrischen Formkörper weisen eine offene Porosität von 40 % auf und sind sehr gut spanend bearbeitbar. Ihre Druckfestigkeit beträgt 12,6 N/mm².

Ausführungsbeispiel 7:

15

20 45 Masse-% baB5 und 55 Masse-% zerkleinertes und vakuumgetrocknetes Poly(D,L-Lactid-co-Glycold) 50:50 werden innig vermischt, kalt zu zylindrischen Preßlingen geformt und bei 150 °C 1,5 Stunden gesintert. Die Komposit-Sinterkörper weisen eine offene Porosität von 40 % auf. Ihre Druckfestigkeit liegt bei 16,9 N/mm².

Ausführungsbeispiel 8:

25

30 Eine Mischung wie im Beispiel 7 zusammengesetzt, die Partikel von baB5 werden jedoch vor dem Mischen mit einer Polymerschicht umhüllt. Dazu werden diese mit einer Lösung des boB in Chloroform getränkt und getrocknet. Die Komposit-Sinterkörper, wie nach Beispiel 7 gefertigt, weisen eine offene Porosität von 40 % auf. Ihre Druckfestigkeit ist deutlich erhöht und liegt bei 18,0 N/mm².

30

Ausführungsbeispiel 9:

Zur Untersuchung des Einflusses der Oberflächenneutralisation auf die mechanischen Eigenschaften der Komposite werden zylindrische Komposit-

- 17 -

Sinterkörper mit baB3 bis baB5 mit Komposit-Sinterkörpern unter Einsatz der unbehandelten Glaskeramiken GK3 bis GK5 nach WO 91/07357 verglichen. Die Herstellung der Komposit-Sinterkörper entspricht den Beispielen 6 und 7. In der Tabelle sind die Ergebnisse zusammengestellt.

5

Es wird eine signifikante Erhöhung der Druckfestigkeit um den Faktor 2 bis 3 bei den "neutralisierten" Glaskeramiken beobachtet.

	Material	Druckfestigkeit (N/mm²) an γ-sterilisierten Proben
10	GK3	6,5
	baB3	18,4
15	GK4	6,8
	baB4	12,6
	GK5	6,2
	baB5	16,9

Ausführungsbeispiel 10:

20 Aus phasenreinem α -TCP wird ein poröser Sinterformkörper hergestellt. Dieser weist eine offene Porosität von 50 % auf. Der Sinterformkörper wird mit verdünnter Orthophosphorsäure, auf einen pH-Wert von 2,0 eingestellt, 1 Stunde behandelt, gewaschen und vakuumgetrocknet. Der so behandelte Sinterformkörper weist in seiner frisch gesättigten wäßrigen Lösung einen 25 pH-Wert von 7,2 auf. Dieser Wert ändert sich innerhalb einer Stunde nicht. Der Sinterformkörper steht in dieser Form als baB6 für die Kompositbildung zur Verfügung.

Der Sinterformkörper baB6 wird mit einer Lösung von Poly(L-Lactid-co-D,L-30 Lactid) 70:30 in Chloroform getränkt, das Lösungsmittel verdampft, das

- 18 -

Tränken wiederholt, das Lösungsmittel erneut verdampft und anschließend der Körper vakuumgetrocknet. Der Kompositkörper weist gegenüber dem unbehandelten keramischen Sinterformkörper ($5,5 \text{ N/mm}^2$) eine Druckfestigkeit von $8,5 \text{ N/mm}^2$ auf. Er hat 6,0 Masse-% des boB in sich aufgenommen.

5

Ausführungsbeispiel 11:

In Calciumcarbonat ist eine äquimolare Menge von 20 % durch Magnesiumcarbonat ersetzt. Dieses Gemisch wird im Molverhältnis 3:2 mit Orthophosphorsäure umgesetzt, in der äquimolar 10 % durch Schwefelsäure ersetzt sind. Das entstandene Salzgemisch wird gewaschen, vakuumgetrocknet und auf eine Korngröße $< 100 \mu\text{m}$ zerkleinert. Es steht in dieser Form als baB6 für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

15 60 Masse-% baB6 werden in einer Lösung von 40 Masse-% Poly(D,L-Lactid-co-Glycold) 50:50 als boB in Aceton homogen suspendiert und in der Schwebe gehalten. BaB6 und der boB werden gemeinsam durch Eindüsen eines Wasser-Alkohol-Gemisches aus dieser Suspension ausgefällt und vakuumgetrocknet. Das trockene Gemisch wird in einer beheizten Form zu 20 dichten Formkörpern verpreßt. Diese sind spanend gut bearbeitbar.

25

30

Patentansprüche:

- 5 1. **Verfahren zur Herstellung eines biodegradierbaren Knochenersatz- und Implantatwerkstoffes, bestehend aus einem Komposit auf Basis eines biodegradierbaren organischen und eines biodegradierbaren anorganischen Bestandteiles, dadurch gekennzeichnet, daß der biodegradierbare anorganische Bestandteil mindestens in einer Schicht seiner Oberfläche in der Basizität auf einen pH-Wert im Neutralbereich von 7 ± 1 eingestellt, mit dem biodegradierbaren organischen Bestandteil innig vermischt, und anschließend in das Komposit überführt wird.**

- 10 2. **Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Einstellung der Basizität des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils durch eine Säure-Base-Reaktion in wäßriger Suspension erfolgt.**

- 15 3. **Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Einstellung der Basizität des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils durch die Komposition der Salzmischung durchgeführt wird.**

- 20 4. **Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Mischung des biodegradierbaren anorganischen und organischen Bestandteils zusätzlich ein porenbildendes Mittel bis zu 60 Masse-% zugefügt wird.**

- 25 5. **Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Vermischung der Kompositbestandteile aus deren Lösungen und/oder Suspensionen durch Eindampfen des Lösungsmittels und/oder durch Ausfällung erfolgt.**

- 20 -

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Überführung in das Komposit nach einem der thermischen Verfahren Sintern, Heißpressen, Extrudieren oder Spritzgießen und/oder entsprechenden Kombinationen dieser Verfahren durchgeführt wird.
5
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Überführung in das Komposit dadurch erfolgt, daß die Partikel des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils mit dem biodegradierbaren organischen Bestandteil umhüllt und anschließend gesintert werden.
10
8. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff, bestehend aus einem Komposit auf Basis eines biodegradierbaren organischen und eines biodegradierbaren anorganischen Bestandteiles, dadurch gekennzeichnet, daß der biodegradierbare organische Bestandteil aus einem Vertreter der in vivo abbaubaren Biopolymere, der biodegradierbare anorganische Bestandteil aus Partikeln eines synthetischen, stöchiometrisch und/oder nichtstöchiometrisch zusammengesetzten amorphen, amorph-kristallinen und/oder kristallinen Alkali-Erdalkali- und/oder Erdalkali-Salzgemisches einer oder mehrerer mehrbasiger anorganischer Säuren besteht und die Partikel des Salzgemisches mindestens in einer Schicht ihrer Oberfläche eine solche chemische Zusammensetzung aufweisen, daß ihre frisch gesättigte wäßrige Lösung einen pH-Wert im Bereich 7 ± 1 aufweist.
15
20
25
9. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der biodegradierbare organische Bestandteil aus Poly(L-lactid), Poly(D-lactid) oder davon abgeleiteten Copolymeren mit Comonomeren in Form copolymerisierbarer cyclischer Ester besteht.
30

10. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Comonomeren aus D,L-Lactid, meso-Lactid, Glycold, Dioxanon, Trimethylencarbonat oder einem Lacton der β -Hydroxybuttersäure und/oder β -Hydroxyvaleriansäure bestehen und der Comonomeranteil bis zu 50 Masse-% beträgt.
11. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der biodegradierbare organische Bestandteil ein Polymerblend verschieden hochmolekularer, sich mechanisch verstärkender, biodegradierbarer Polymere darstellt.
12. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sich der pH-Wert der frisch gesättigten wäßrigen Lösung des biodegradierbaren anorganischen Bestandteils innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Messung um nicht mehr als $\pm 0,2$ verändert.
13. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der biodegradierbare anorganische Bestandteil aus Partikeln eines Fällungsproduktes, eines ungesinterten, gesinterten und/oder Schmelzproduktes besteht und eine mittlere Korngröße im Bereich von 1 bis 500 μm aufweist.
14. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung der Kompositbestandteile 5 bis 99 Masse-% des biodegradierbaren organischen Polymers und 1 bis 95 Masse-% des biodegradierbaren

anorganischen B standteils enthält.

15. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung der Kompositbestandteile bis zu 60 Masse-% porenbildende Mittel enthält.
5
16. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß er eine offene Porosität von 10 bis 50% aufweist.
10
17. Biodegradierbarer Knochenersatz- und Implantatwerkstoff nach einem der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß er frei von offner Porosität ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 192 068 A (DOW CHEMICAL CO) 27 August 1986 see page 5, line 7 - line 25 see page 6, line 20 - line 32 see page 7, line 1 - line 9 see page 7, line 29 - line 33 see page 8, line 16 - page 9, line 7 see examples 14,15,17 ---	8-11, 13-17
X	EP 0 144 228 A (ETHICON INC) 12 June 1985 see page 2, line 27 - line 29 see page 3, line 27 - page 4, line 37 see page 5, line 12 - page 6, line 13 see page 7, line 1 - line 6 --- -/-	8-11,13, 14,17

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

21 August 1997

Date of mailing of the international search report

05.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00736

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 90 12605 A (STANFORD RES INST INT ;UNIV UTAH (US)) 1 November 1990</p> <p>see page 6, line 25 - page 7, line 14</p> <p>see page 15, line 8 - line 24</p> <p>see page 17, line 10 - line 31</p> <p>see page 19, line 1 - line 27</p> <p>see page 20, line 34 - page 21, line 35</p> <p>see page 23, line 5 - line 12</p> <p>see claims 1,6,7,13</p> <p style="text-align: center;">---</p>	8-11
X	<p>EP 0 050 215 A (AMERICAN CYANAMID CO) 28 April 1982</p> <p>see abstract</p> <p>see page 3, paragraph 4</p> <p>see page 7, paragraph 1</p> <p>see page 7, paragraph 5 - page 8,</p> <p>paragraph 1</p> <p>see example 1</p> <p>see claims 1,13,16,19,20</p> <p style="text-align: center;">---</p>	8-10,14,
P,X	<p>EP 0 714 666 A (ETHICON INC) 5 June 1996</p> <p>see page 2, line 53 - page 3, line 33</p> <p>see page 4, line 35 - line 54</p> <p>see page 5, line 35 - line 51</p> <p>see claims 1,3,4,11-13</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	8-11,13,
		14,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PL 1/DE 97/00736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0192068 A	27-08-86	US 4636526 A US 4634720 A AU 589393 B AU 5266186 A CA 1290881 A JP 61193666 A US 4842604 A US 5007930 A US 4698375 A US 4661536 A	13-01-87 06-01-87 12-10-89 28-08-86 15-10-91 28-08-86 27-06-89 16-04-91 06-10-87 28-04-87
EP 0144228 A	12-06-85	US 4612923 A AU 570748 B AU 3608784 A BR 8406096 A CA 1260183 A JP 1815565 C JP 5022548 B JP 60135038 A	23-09-86 24-03-88 06-06-85 24-09-85 26-09-89 18-01-94 29-03-93 18-07-85
WO 9012605 A	01-11-90	US 5108755 A CA 2031529 A EP 0422208 A JP 3505541 T	28-04-92 28-10-90 17-04-91 05-12-91
EP 0050215 A	28-04-82	CA 1207942 A DE 3176533 A JP 57098556 A US 4496446 A	15-07-86 23-12-87 18-06-82 29-01-85
EP 0714666 A	05-06-96	AU 3795395 A CA 2164045 A JP 8215299 A	06-06-96 31-05-96 27-08-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 1, DE 97/00736

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 192 068 A (DOW CHEMICAL CO) 27.August 1986 siehe Seite 5, Zeile 7 - Zeile 25 siehe Seite 6, Zeile 20 - Zeile 32 siehe Seite 7, Zeile 1 - Zeile 9 siehe Seite 7, Zeile 29 - Zeile 33 siehe Seite 8, Zeile 16 - Seite 9, Zeile 7 siehe Beispiele 14,15,17 --- EP 0 144 228 A (ETHICON INC) 12.Juni 1985 siehe Seite 2, Zeile 27 - Zeile 29 siehe Seite 3, Zeile 27 - Seite 4, Zeile 37 siehe Seite 5, Zeile 12 - Seite 6, Zeile 13 siehe Seite 7, Zeile 1 - Zeile 6 --- -/-/	8-11, 13-17
X		8-11,13, 14,17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *' A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *' E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *' L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *' O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *' P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *' T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundliegenden Prinzips oder der ihr zugrundliegenden Theorie angegeben ist
- *' X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfunderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *' &' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21.August 1997

05.09.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC./DE 97/00736

C.(Fortssetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der im Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 90 12605 A (STANFORD RES INST INT ;UNIV UTAH (US)) 1.November 1990 siehe Seite 6, Zeile 25 - Seite 7, Zeile 14 siehe Seite 15, Zeile 8 - Zeile 24 siehe Seite 17, Zeile 10 - Zeile 31 siehe Seite 19, Zeile 1 - Zeile 27 siehe Seite 20, Zeile 34 - Seite 21, Zeile 35 siehe Seite 23, Zeile 5 - Zeile 12 siehe Ansprüche 1,6,7,13 --- 	8-11
X	EP 0 050 215 A (AMERICAN CYANAMID CO) 28.April 1982 siehe Zusammenfassung siehe Seite 3, Absatz 4 siehe Seite 7, Absatz 1 siehe Seite 7, Absatz 5 - Seite 8, Absatz 1 siehe Beispiel 1 siehe Ansprüche 1,13,16,19,20 --- 	8-10,14, 17
P,X	EP 0 714 666 A (ETHICON INC) 5.Juni 1996 siehe Seite 2, Zeile 53 - Seite 3, Zeile 33 siehe Seite 4, Zeile 35 - Zeile 54 siehe Seite 5, Zeile 35 - Zeile 51 siehe Ansprüche 1,3,4,11-13 ----- 	8-11,13, 14,17
1		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00736

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0192068 A	27-08-86	US 4636526 A US 4634720 A AU 589393 B AU 5266186 A CA 1290881 A JP 61193666 A US 4842604 A US 5007930 A US 4698375 A US 4661536 A	13-01-87 06-01-87 12-10-89 28-08-86 15-10-91 28-08-86 27-06-89 16-04-91 06-10-87 28-04-87
EP 0144228 A	12-06-85	US 4612923 A AU 570748 B AU 3608784 A BR 8406096 A CA 1260183 A JP 1815565 C JP 5022548 B JP 60135038 A	23-09-86 24-03-88 06-06-85 24-09-85 26-09-89 18-01-94 29-03-93 18-07-85
WO 9012605 A	01-11-90	US 5108755 A CA 2031529 A EP 0422208 A JP 3505541 T	28-04-92 28-10-90 17-04-91 05-12-91
EP 0050215 A	28-04-82	CA 1207942 A DE 3176533 A JP 57098556 A US 4496446 A	15-07-86 23-12-87 18-06-82 29-01-85
EP 0714666 A	05-06-96	AU 3795395 A CA 2164045 A JP 8215299 A	06-06-96 31-05-96 27-08-96